

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betmiga 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Betmiga 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Betmiga 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Jedna tableta obsahuje mirabegronum 25 mg.

Betmiga 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Jedna tableta obsahuje mirabegronum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Betmiga 25 mg tablety
Oválná, hnědá tableta s vyraženým logem společnosti a „325“ na jedné straně.

Betmiga 50 mg tablety
Oválná, žlutá tableta s vyraženým logem společnosti a „355“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba urgencye, zvýšené frekvence močení a/nebo urgentní inkontinence, které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře (OAB).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (včetně starších pacientů)
Doporučená dávka je 50 mg jednou denně

Zvláštní populace

Insuficience ledvin a jater

Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (GFR <15 ml/min/1,73 m² nebo pacienti vyžadující hemodialýzu) nebo se závažným poškozením jater (Child-Pugh třída C), a proto se jeho používání u těchto skupin pacientů nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Následující tabulka uvádí doporučené denní dávkování u pacientů s insuficiencí ledvin nebo jater v nepřítomnosti a přítomnosti silných inhibitorů CYP3A (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Tabulka 1: Denní doporučené dávkování u pacientů s insuficiencí ledvin nebo jater v nepřítomnosti a přítomnosti silných inhibitorů CYP3A

		Silné inhibitory CYP3A ⁽³⁾	
		Bez inhibitoru	S inhibitorem
Insuficience ledvin ⁽¹⁾	mírná	50 mg	25 mg
	středně závažná	50 mg	25 mg
	závažná	25 mg	nedoporučuje se
Insuficience jater ⁽²⁾	mírná	50 mg	25 mg
	středně závažná	25 mg	nedoporučuje se

1. Mírná: GFR 60 až 89 ml/min/1,73 m²; středně závažná: GFR 30 až 59 ml/min/1,73 m²; závažná: GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m².
2. Mírná: Child-Pugh třída A; Středně závažná: Child-Pugh třída B.
3. Silné inhibitory CYP3A viz bod 4.5

Pohlaví

V závislosti na pohlaví není třeba žádná úprava dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost miragebronu u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tableta se zapíjí tekutinami, polyká se celá a nesmí se kousat, dělit nebo drtit. Může být užívána s jídlem nebo nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná neléčená hypertenze definovaná jako systolický krevní tlak ≥ 180 mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak ≥ 110 mm Hg

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Insuficience ledvin

Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů v terminálním stádiu selhání ledvin (GFR <15 ml/min/1,73 m² nebo pacienti vyžadující hemodialýzu), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. U pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²) je k dispozici omezené množství údajů; na základě farmakokinetické studie (viz bod 5.2) se u této populace doporučuje snížení dávky na 25 mg. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

Insuficience jater

Přípravek Betmiga nebyl studován u pacientů se závažným poškozením jater (Child-Pugh třída C), a proto se jeho používání u této populace pacientů nedoporučuje. Používání tohoto přípravku se nedoporučuje u pacientů se středně závažným poškozením jater (Child-Pugh B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

Hypertenze

Mirabegron může zvýšit krevní tlak. Krevní tlak by měl být měřen při zahájení léčby a poté při léčbě mirabegronem pravidelně sledován, zejména u pacientů s hypertenzí. U pacientů s hypertenzí 2. stupně (systolický krevní tlak ≥ 160 mmHg a/nebo diastolický krevní tlak

≥ 100 mmHg) je k dispozici omezené množství údajů.

Pacienti s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu

Při používání přípravku Betmiga v terapeutických dávkách nebylo v klinických studiích (viz bod 5.1) prokázáno klinicky relevantní prodloužení QT intervalu. Nicméně, vzhledem k tomu, že pacienti se známou anamnézou prodloužení QT intervalu, nebo pacienti, kteří užívají léky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval, nebyli do těchto studií zařazeni, není účinek mirabegronu u těchto pacientů znám. Při podávání mirabegronu těmto pacientům je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Pacienti s obstrukcí výtoky z močového měchýře a pacienti užívající antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB

Během postmarketingového sledování pacientů, užívajících mirabegron, byla hlášena retence moči u pacientů s obstrukcí výtoky z močového měchýře (BOO) a u pacientů, kteří užívají antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB. V kontrolované klinické studii bezpečnosti u pacientů s BOO léčených přípravkem Betmiga nebylo prokázáno zvýšení retence moči, nicméně, přípravek Betmiga by měl být podáván u pacientů s klinicky závažným BOO s opatrností. Přípravek Betmiga by měl být podáván s opatrností i u pacientů užívajících antimuskarinika, léčivé přípravky k léčbě OAB.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Údaje *in vitro*

Mirabegron je transportován a metabolizován více cestami. Mirabegron je substrátem cytochromu P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterázy, uridin difosfo-glukuronosyltransferázy (UGT), efluxního transportéru P-glykoproteinu (P-gp) a influxních organických kationových transportérů (OCT) OCT1, OCT2, a OCT3.

Studie mirabegronu využívající lidské jaterní mikrozomy a rekombinantní lidské CYP enzymy ukázaly, že mirabegron je mírný a časově závislý inhibitor CYP2D6 a slabý inhibitor CYP3A. Mirabegron při vysokých koncentracích inhiboval transport léku zprostředkovaný P-gp.

Údaje *in vivo*

Lékové interakce

Účinek současně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku mirabegronu a účinek mirabegronu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků byl zkoumán ve studiích po jednorázovém podání dávky a po opakovaném podávání dávky. Většina lékových interakcí byla studována pomocí dávky 100 mg mirabegronu podaného ve formě tablet se systémem kontrolované absorpce po perorálním podání (Oral Controlled Absorption System, OCAS). Studie interakce mirabegronu s metoprololem a metforminem používaly mirabegron s okamžitým uvolňováním (IR) 160 mg.

Klinicky relevantní lékové interakce mezi mirabegronem a léčivými přípravky, které inhibují, indukují nebo jsou substrátem pro jeden z izoenzymů CYP nebo přenašečů se neočekávají, kromě inhibičního účinku mirabegronu na metabolismus substrátů CYP2D6.

Účinek enzymatických inhibitorů

U zdravých dobrovolníků se expozice mirabegronu (AUC) zvýšila 1,8násobně v přítomnosti silného inhibitoru CYP3A/P-gp ketokonazolu. Pokud se přípravek Betmiga kombinuje s inhibitory CYP3A a/nebo P-gp, není nutná žádná úprava dávky. Avšak u pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin (GFR 30 až 89 ml/min/1,73 m²) nebo s mírným poškozením jater (Child Pugh třída A), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A, jako je itakonazol, ketokonazol, ritonavir a klaritromycin, je doporučená dávka 25 mg jednou denně, s jídlem nebo nezávisle na jídle (viz bod 4.2). Betmiga se nedoporučuje u pacientů se závažným poškozením ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m²) nebo u pacientů se středně závažným poškozením jater (Child Pugh třída B), kteří současně užívají silné inhibitory CYP3A (viz body 4.2 a 4.4).

Účinek enzymatických induktorů

Látky, které působí jako induktory CYP3A nebo P-gp snižují plazmatickou koncentraci mirabegronu. Při podávání s terapeutickými dávkami rifampicinu nebo jiných induktorů CYP3A nebo P-gp není třeba žádná úprava dávky mirabegronu.

Polymorfismus CYP2D6

Genetický polymorfismus CYP2D6 má minimální vliv na průměrnou plazmatickou expozici mirabegronu (viz bod 5.2). Interakce mirabegronu se známým inhibitorem CYP2D6 se neočekává a nebyla studována. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří jsou pomalí metabolizátoři CYP2D6 není nutná žádná úprava dávky mirabegronu.

Účinek mirabegronu na substráty CYP2D6

U zdravých dobrovolníků je inhibiční potenciál mirabegronu vůči CYP2D6 mírný a aktivita CYP2D6 se obnovuje během 15 dnů po ukončení užívání mirabegronu. Opakované podání mirabegronu s okamžitým uvolňováním dávkovaného jedenkrát denně vedlo k 90 % zvýšení C_{\max} a 229 % zvýšení AUC jedné dávky metoprololu. Opakované podání mirabegronu s okamžitým uvolňováním dávkovaného jedenkrát denně vedlo k 79 % zvýšení C_{\max} a 241 % zvýšení AUC jedné dávky desipraminu.

Je zapotřebí opatrnosti, pokud je mirabegron podáván současně s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jsou významně metabolizovány CYP2D6, jako jsou thioridazin, antiarytmika typu 1C (např. flekainid, propafenon) a tricyklická antidepresiva (např. imipramin, desipramin). Zvýšení opatrnosti je doporučováno při současném podávání substrátů CYP2D6, u kterých je dávkování titrováno individuálně.

Účinek mirabegronu na transportéry

Mirabegron je slabý inhibitor P-gp. U zdravých dobrovolníků mirabegron zvýšil u substrátu P-gp digoxinu C_{\max} o 29 % a AUC o 27 %. U pacientů, kteří začínají užívat kombinaci přípravku Betmiga a digoxinu, by měla být zpočátku předepsána nejnižší dávka digoxinu. K získání požadovaného klinického účinku je třeba monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Při kombinaci přípravku Betmiga se substráty citlivými k P-gp např. dabigatran, by měl být zvažován potenciál pro inhibici substrátu P-gp mirabegronem.

Jiné interakce

Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce při současném podávání mirabegronu s terapeutickými dávkami solifenacinu, tamsulosinu, warfarinu, metforminu nebo v kombinaci s perorálně podávanými kontraceptivy obsahujícími ethinylestradiol a levonorgestrel. Žádná úprava dávkování se nedoporučuje.

Zvýšení expozice mirabegronu v důsledku lékových interakcí může být spojeno se zvýšením tepové frekvence.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

Přípravek Betmiga se nedoporučuje podávat ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci

Těhotenství

O používání přípravku Betmiga u těhotných žen je k dispozici omezené množství údajů. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Tento léčivý přípravek se nedoporučuje podávat těhotným ženám.

Kojení

Mirabegron se vylučuje do mléka hlodavců, a proto se předpokládá, že bude přítomný v lidském mateřském mléce (viz bod 5.3). Nebyly provedeny žádné studie, které by posoudily vliv mirabegronu na tvorbu mléka u lidí, jeho přítomnost v lidském mateřském mléce, nebo jeho účinky na kojené dítě. Během kojení by přípravek Betmiga neměl být podáván.

Fertilita

Nebyly zjištěny žádné s léčbou související účinky mirabegronu na fertilitu zvířat (viz bod 5.3). Vliv mirabegronu na lidskou fertilitu nebyl stanoven.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Betmiga nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Betmiga byla hodnocena u 8433 pacientů s OAB, z nichž 5648 dostalo nejméně jednu dávku mirabegronu ve fázích 2/3 klinického programu, a 622 pacientů dostávalo přípravek Betmiga nejméně 1 rok (365 dní). Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 dokončilo léčbu tímto léčivým přípravkem 88 % pacientů a 4 % pacientů přerušila léčbu v důsledku nežádoucích příhod. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti.

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Betmiga 50 mg během tří 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze 3, jsou tachykardie a infekce močových cest. Četnost tachykardie byla 1,2 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Tachykardie vedla k přerušení léčby u 0,1 % pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Četnost infekcí močových cest byla 2,9 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Infekce močových cest nevedly k přerušení léčby u žádného z pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly fibrilaci síní (0,2 %).

Nežádoucí účinky pozorované v průběhu jednorocní (dlouhodobé) studie s aktivním komparátorem (muskarinovým antagonistou) byly podobného druhu a závažnosti jako ty, které byly pozorovány ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka odráží nežádoucí účinky pozorované u mirabegronu ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3.

Četnost nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída systémových orgánů dle MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace	Infekce močových cest	Vaginální infekce Cystitida			
Psychiatrické poruchy					Insomnie*
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy* Závratě*				
Poruchy oka			Edém očních víček		
Srdeční poruchy	Tachykardie	Palpitace Fibrilace síní			
Cévní poruchy				Hypertenzní krize	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea* Obstipace* Diarrhoea*	Dyspepsie Gastritida	Edém rtů		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Kopřivka Vyrážka Vyrážka makulární Vyrážka papulózní Svědění	Leukocytoklastická vaskulitida Purpura Angioedém*		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Otékání kloubů			
Poruchy ledvin a močových cest			Retence moči*		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Vulvovaginální pruritus			
Vyšetření		Zvýšený krevní tlak Zvýšení GGT Zvýšení AST Zvýšení ALT			

* Na základě zkušeností z postmarketingového sledování

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Mirabegron byl podáván zdravým dobrovolníkům v jednotlivých dávkách až do 400 mg. Při této dávce hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly palpitace (1 ze 6 subjektů) a zvýšenou tepovou frekvenci přesahující 100 úderů za minutu (bpm) (3 ze 6 subjektů). Opakované dávky mirabegronu až do 300 mg denně po dobu 10 dnů se při podání zdravým dobrovolníkům projeví zvýšením tepové frekvence a systolického krevního tlaku.

Léčba předávkování by měla být symptomatická a podpůrná. V případě předávkování se doporučuje sledovat tepovou frekvenci, krevní tlak a EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, močová spazmolytika ATC kód: G04BD12.

Mechanismus účinku

Mirabegron je účinný a selektivní agonista beta 3-adrenoreceptorů. Mirabegron prokázal uvolnění hladkého svalstva močového měchýře v potkaní a lidské izolované tkáni, zvýšení koncentrace cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) ve tkáni močového měchýře potkanů a prokázal relaxační účinek na potkaních funkčních modelech močového měchýře. Mirabegron zvýšil střední objem vyloučené moči za jedno močení a snížil frekvenci kontrakcí bez mikce, aniž by měl vliv na mikční tlak, nebo reziduální moč na potkaních modelech hyperaktivity močového měchýře. U opičího modelu vykázal mirabegron snížení frekvence močení. Tyto výsledky naznačují, že mirabegron zlepšuje jímací funkci zadržování moči tím, že stimuluje beta 3-adrenoreceptory v močovém měchýři.

Během jímací fáze, kdy se moč hromadí v močovém měchýři, převládá stimulace sympatických nervů. Noradrenalin se uvolňuje z nervových zakončení, což vede převážně k aktivaci beta-adrenoreceptorů ve svalstvu močového měchýře, a tedy k uvolnění hladkého svalstva močového měchýře. Během mikční fáze je močový měchýř ovládan převážně parasympatickou nervovou soustavou. Acetylcholin uvolněný z pánevních nervových zakončení stimuluje cholinergní receptory M2 a M3, čímž navozuje kontrakci močového měchýře. Aktivace dráhy M2 také inhibuje nárůst cAMP vyvolaný prostřednictvím beta 3-adrenoreceptorů. Proto by stimulace beta 3-adrenoreceptorů neměla zasahovat do procesu močení. To bylo potvrzeno u potkanů s částečnou obstrukcí močové trubice, kde mirabegron snížil frekvenci kontrakcí bez mikce, aniž by ovlivnil objem vyloučené moči za jedno močení, mikční tlak nebo objem reziduální moči.

Farmakodynamické účinky

Urodynamika

Přípravek Betmiga v dávkách 50 mg a 100 mg jednou denně po dobu 12 týdnů u mužů s příznaky symptomů dolních cest močových (LUTS) a obstrukce výtoků z močového měchýře (BOO) neprokázal žádný vliv na parametry cystometrie a byl bezpečný a dobře snášen. Účinky mirabegronu na maximální průtok a tlak detruzoru při maximálním proudu moči byly hodnoceny v této urodynamické studii zahrnující 200 mužských pacientů s LUTS a BOO. Podávání mirabegronu v

dávkách 50 mg a 100 mg jednou denně po dobu 12 týdnů nemělo nežádoucí účinek na maximální průtok nebo tlak detruzoru při maximálním proudu moči. V této studii u mužských pacientů s LUTS / BOO činila upravená střední (SE) změna v reziduálním objemu po vymočení (v ml) od výchozího stavu do ukončení léčby 0,55 (10,702) pro placebo skupinu, 17,89 (10,190) pro skupinu léčenou mirabegronem 50 mg a 30,77 (10,598) pro skupinu léčenou mirabegronem 100 mg.

Vliv na QT interval

Přípravek Betmiga v dávkách 50 mg nebo 100 mg neměl žádný vliv na QT interval individuálně korigovaný na srdeční frekvenci (QTcI interval) při hodnocení buď podle pohlaví, nebo podle celkové skupiny.

V provedené QT studii (TQT) (n = 164 zdravých dobrovolníků a n = 153 zdravých dobrovolnic s průměrným věkem 33 let) byl hodnocen vliv opakovaného perorálního podání mirabegronu v indikované dávce (50 mg jednou denně) a dvou supratherapeutických dávek (100 a 200 mg jednou denně) na QTcI interval. Supratherapeutické dávky představují přibližně 2,6násobek, resp. 6,5násobek expozice léčebné dávky. Jako pozitivní kontrola byla použita jedna dávka 400 mg moxifloxacinu. Každá výše dávky mirabegronu a moxifloxacinu byla hodnocena v samostatných léčebných skupinách, přičemž každá zahrnovala kontrolu placebem (paralelní, skřížené uspořádání). U mužů i u žen, kterým byl podáván mirabegron v dávkách 50 mg a 100 mg, nepřesáhla horní mez jednostranného, 95 % intervalu spolehlivosti 10 ms v žádném časovém okamžiku pro největší časově odpovídající průměrný rozdíl oproti placebo v QTcI intervalu. U žen, kterým byl podáván mirabegron v dávce 50 mg, byl průměrný rozdíl v QTcI intervalu oproti placebo 5 hodin po podání dávky 3,67 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 5,72 ms). U mužů činil rozdíl 2,89 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 4,90 ms). Při dávce mirabegronu 200 mg nepřesáhl u mužů QTcI interval 10 ms v žádném časovém okamžiku, zatímco u žen horní mez jednostranného 95 % intervalu spolehlivosti překročila 10 ms mezi 0,5 – 6 hod, s maximálním rozdílem oproti placebo v 5 hodině, kdy průměrný účinek byl 10,42 ms (horní mez jednostranného 95 % CI 13,44 ms). Výsledky pro QTcF a QTcIf byly konzistentní s QTcI.

V této TQT studii zvyšoval mirabegron srdeční frekvenci na EKG v závislosti na dávce, v rozpětí zkoumané dávky od 50 mg do 200 mg. Maximální průměrný rozdíl oproti placebo v srdeční frekvenci byl v rozmezí od 6,7 úderů za minutu (bpm) s mirabegronem 50 mg až do 17,3 bpm s mirabegronem 200 mg u zdravých jedinců.

Účinky na tepovou frekvenci a krevní tlak u pacientů s OAB

U pacientů s OAB (průměrný věk 59 let), kteří dostávali přípravek Betmiga v dávce 50 mg jednou denně, byl ve třech 12-ti týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 pozorován nárůst průměrného rozdílu oproti placebo přibližně o 1 bpm u tepové frekvence a přibližně o 1 mm Hg nebo méně u systolického krevního tlaku / diastolického krevního tlaku (SBP / DBP). Změny tepové frekvence a krevního tlaku jsou reverzibilní po ukončení léčby.

Účinek na nitrooční tlak (IOP)

Mirabegron v dávce 100 mg jednou denně nezvýšil IOP u zdravých jedinců po 56 dnech léčby. Ve studii fáze 1, která hodnotila účinek přípravku Betmiga na IOP pomocí Goldmannovy aplanační tonometrie u 310 zdravých subjektů, nebyla dávka mirabegronu 100 mg horší než placebo u primárního cílového ukazatele - rozdílu léčby v průměrné změně IOP oproti výchozímu stavu do 56. dne u pacientů s průměrným IOP; horní mez oboustranného 95 % CI rozdílu léčby mezi mirabegronem 100 mg a placebem byla 0,3 mm Hg.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Betmiga byla zkoumána ve třech randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, 12ti týdenních studiích fáze 3, v léčbě hyperaktivního močového měchýře s příznaky urgencye a frekvence, s inkontinencí nebo bez inkontinence. Do studií byli zařazeni pacienti – ženy (72 %) a muži (28 %) v průměrném věku 59 let (rozpětí 18 – 95 let). Studovaná populace se skládala z přibližně 48 % pacientů dosud neléčených antimuskariniky, a také z přibližně 52 % pacientů

dříve léčených antimuskariniky. V jedné studii dostávalo 495 pacientů aktivní kontrolu (tolterodin s prodlouženým uvolňováním).

Koprimární cílové parametry účinnosti byly (1) změna od výchozího stavu do konce léčby v průměrném počtu epizod inkontinence za 24 hodin a (2) změna od výchozího stavu do konce léčby v průměrném počtu mikcí za 24 hodin, na základě 3denního mikčního deníku. Mirabegron prokázal statisticky významně větší zlepšení v porovnání s placebem u obou koprimárních cílových parametrů, jakož i u sekundárních cílových parametrů (viz tabulky 2 a 3).

Tabulka 2: Koprimární a zvolené sekundární cílové parametry účinnosti na konci léčby pro společné studie

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (koprimární)		
n	878	862
Průměrný výchozí stav	2,73	2,71
Průměrná změna oproti výchozímu stavu†	-1,10	-1,49
Průměrný rozdíl oproti placebu† (95% CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-hodnota	--	<0,001#
Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS) (koprimární)		
n	1328	1324
Průměrný výchozí stav	11,58	11,70
Průměrná změna oproti výchozímu stavu†	-1,20	-1,75
Průměrný rozdíl oproti placebu† (95% CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-hodnota	--	<0,001#
Průměrný vymočený objem (ml) za mikci (FAS) (sekundární)		
n	1328	1322
Průměrný výchozí stav	159,2	159,0
Průměrná změna oproti výchozímu stavu†	9,4	21,4
Průměrný rozdíl oproti placebu† (95% CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-hodnota	--	<0,001#
Průměrná hladina urgency (FAS) (sekundární)		
n	1325	1323
Průměrný výchozí stav	2,39	2,42
Průměrná změna oproti výchozímu stavu†	-0,15	-0,26
Průměrný rozdíl oproti placebu† (95% CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-hodnota	--	<0,001#
Průměrný počet epizod urgentní inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (sekundární)		
n	858	834
Průměrný výchozí stav	2,42	2,42
Průměrná změna oproti výchozímu stavu†	-0,98	-1,38
Průměrný rozdíl oproti placebu† (95% CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-hodnota	--	<0,001#
Průměrný počet epizod urgencí 3. nebo 4. stupně za 24 hodin (FAS) (sekundární)		
n	1324	1320
Průměrný výchozí stav	5,61	5,80
Průměrná změna oproti výchozímu stavu†	-1,29	-1,93
Průměrný rozdíl oproti placebu† (95% CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-hodnota	--	<0,001#
Spokojenost s léčbou – Vizuální analogová škála (FAS) (sekundární)		
n	1195	1189
Průměrný výchozí stav	4,87	4,82
Průměrná změna oproti výchozímu stavu†	1,25	2,01
Průměrný rozdíl oproti placebu† (95% CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-hodnota	--	<0,001*

Společné studie se skládaly ze studií 046 (Evropa / Austrálie), 047 (Severní Amerika [NA]) a 074 (Evropa / NA).

† Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a studie.

* Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 bez mnohonásobné úpravy.

Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užíli nejméně 1 dávku dvojité zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

CI: Interval spolehlivosti

Tabulka 3: Koprimary a zvolené sekundární cílové parametry účinnosti na konci léčby pro studie 046, 047 a 074

Parametry	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS I) (koprimary)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Průměrný výchozí stav	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Prům. změna oproti výchozímu stavu†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Průměrný rozdíl oproti placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-hodnota	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS) (koprimary)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Průměrný výchozí stav	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Prům. změna oproti výchozímu stavu†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Průměrný rozdíl oproti placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-hodnota	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Průměrný vymočený objem (ml) za mikcí (FAS) (sekundární)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Průměrný výchozí stav	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Prům. změna oproti výchozímu stavu†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Průměrný rozdíl oproti placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % interval spolehlivosti	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-hodnota	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
Průměrná hladina urgency (FAS) (sekundární)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Průměrný výchozí stav	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Prům. změna oproti výchozímu stavu†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Průměrný rozdíl oproti placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-hodnota	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Průměrný počet epizod urgentní inkontinence za 24 hodin (FAS-I) (sekundární)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Průměrný výchozí stav	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Prům. změna oproti výchozímu stavu†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Průměrný rozdíl oproti placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % interval spolehlivosti	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-hodnota	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡

Parametry	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Průměrný počet epizod urgencí 3. nebo 4. stupně za 24 hodin (FAS) (sekundární)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Průměrný výchozí stav	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Prům. změna oproti výchozímu stavu†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Průměrný rozdíl oproti placebu‡	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % interval spolehlivosti	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-hodnota	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Spokojenost s léčbou – Vizuální analogová škála (FAS) (sekundární)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Průměrný výchozí stav	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Prům. změna oproti výchozímu stavu†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Průměrný rozdíl oproti placebu‡	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % interval spolehlivosti	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-hodnota	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

† Průměr nejmenších čtvrců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a zeměpisné oblasti.

* Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 bez mnohonásobné úpravy.

Statisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

‡ Nestatisticky významně lepší ve srovnání s placebem na hladině významnosti 0,05 s mnohonásobnou úpravou.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užili nejméně 1 dávku dvojitě zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsoubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

Přípravek Betmiga 50 mg jednou denně byl účinný v prvním měřeném časovém bodu 4. týdne, a účinnost byla zachována po celou dobu 12týdenního období léčby. Randomizovaná, aktivně kontrolovaná, dlouhodobá studie prokázala, že účinnost byla zachována po celé 1leté období léčby.

Subjektivní zlepšení v kvalitě života

Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 vedla léčba příznaků OAB mirabegronem podávaným jednou denně ke statisticky významnému zlepšení oproti placebu u následujících měření kvality života: spokojenost s léčbou a obtěžující příznaky.

Účinnost u pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariny nebo bez ní

Účinnost byla prokázána u pacientů s předchozí léčbou OAB antimuskariny i bez předchozí léčby OAB antimuskariny. Krom toho prokázal mirabegron účinnost u pacientů, kteří předtím přerušili léčbu OAB antimuskariny kvůli nedostatečnému účinku (viz tabulka 4).

Tabulka 4: Koprímární cílové parametry účinnosti u pacientů s předchozí OAB léčbou antimuskariniky

Parametr	Společné studie (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Pacienti s předchozí OAB léčbou antimuskariniky					
Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Průměrný výchozí stav	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Prům. změna oproti výchozímu stavu†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Průměrný rozdíl oproti placebu†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% interval spolehlivosti	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Průměrný výchozí stav	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Průměrná změna oproti výchozímu stavu†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Průměrný rozdíl oproti placebu†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% interval spolehlivosti	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pacienti s předchozí léčbou OAB antimuskariniky, kteří léčbu přerušili kvůli nedostatečnému účinku					
Průměrný počet epizod inkontinence za 24 hodin (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Průměrný výchozí stav	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Prům. změna oproti výchozímu stavu†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Průměrný rozdíl oproti placebu†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% interval spolehlivosti	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Průměrný počet mikcí za 24 hodin (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Průměrný výchozí stav	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Prům. změna oproti výchozímu stavu†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Průměrný rozdíl oproti placebu†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% interval spolehlivosti	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Společné studie se skládaly ze studií 046 (Evropa / Austrálie), 047 (Severní Amerika [NA]) a 074 (Evropa / NA).

† Průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví, studie, podskupiny a podskupiny podle léčebného působení pro společné studie a průměr nejmenších čtverců je upraven podle výchozího stavu, pohlaví a zeměpisné oblasti, podskupiny a podskupiny podle léčebného působení pro studii 046.

FAS: Soubor pro úplnou analýzu, všichni randomizovaní pacienti, kteří užili nejméně 1 dávku dvojitě zaslepeného studijního léku a u kterých byla změřena mikce v deníku při výchozí návštěvě a kteří měli zaznamenaný alespoň jeden deník s měřením mikce po výchozí návštěvě.

FAS-I: Podsubor FAS, který měl také nejméně 1 epizodu inkontinence v deníku při výchozí návštěvě.

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Betmiga u jedné nebo více podskupin pediatriké populace u „Léčby idiopatického hyperaktivního močového měchýře“ a „Léčby neurogení hyperaktivity detruzoru“ (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání mirabegronu u zdravých dobrovolníků se mirabegron vstřebává až do dosažení maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) mezi 3. a 4. hodinou. Absolutní biologická dostupnost se zvýšila z 29 % při dávce 25 mg na 35 % při dávce 50 mg. Průměrná hodnota C_{max} a AUC se zvýšila více než dávka, proporcionálně v celém rozpětí dávkování. V celkové populaci mužů a žen zvýšilo 2násobné zvýšení dávky z 50 mg na 100 mg mirabegronu hodnoty C_{max} přibližně 2,9násobně a AUC_{tau} 2,6násobně, zatímco 4násobné zvýšení dávky z 50 mg na 200 mg mirabegronu zvýšilo hodnoty C_{max} přibližně 8,4krát a AUC_{tau} 6,5krát. Ustálené koncentrace jsou dosaženy do 7 dnů při dávkování mirabegronu jednou denně. Po každodenním podání jednou denně je plazmatická expozice mirabegronu v ustáleném stavu přibližně dvojnásobná, než jaká byla pozorována po podání jediné dávky.

Vliv jídla na absorpci

Současné podání 50 mg tablety s jídlem s vysokým obsahem tuku snížilo hladinu mirabegronu C_{max} o 45 % a AUC o 17 %. Jídlo s nízkým obsahem tuku snížilo hladinu mirabegronu C_{max} o 75 % a AUC o 51 %. Ve studiích fáze 3 byl mirabegron podáván s jídlem nebo nezávisle na jídle a prokázal bezpečnost i účinnost. Proto lze mirabegron užívat v doporučené dávce s jídlem nebo nezávisle na jídle.

Distribuce v organismu

Mirabegron je rozsáhle distribuován v organismu. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}) je přibližně 1670 l. Mirabegron se váže (přibližně 71 %) na proteiny lidské plazmy a vykazuje středně vysokou afinitu k albuminu a alfa-1 kyselému glykoproteinu. Mirabegron proniká do erytrocytů. *In vitro* koncentrace ^{14}C -mirabegronu v erytrocytech byly asi 2násobně vyšší než v plazmě.

Biotransformace

Mirabegron se metabolizuje více cestami, které zahrnují dealkylaci, oxidaci, (přímou) glukuronidaci a amidovou hydrolyzu. Mirabegron je hlavní cirkulující složkou po podání jediné dávky ^{14}C -mirabegronu. V lidské plazmě byly pozorovány dva hlavní metabolity; oba jsou glukuronidy fáze 2, které představují 16 % a 11 % celkové expozice. Tyto metabolity nejsou farmakologicky aktivní.

Na základě *in vitro* studií se nezdá, že mirabegron inhibuje metabolismus současně podávaných přípravků metabolizovaných následujícími enzymy cytochromu P450 : CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2E1, protože mirabegron v klinicky relevantních koncentracích neinhiboval aktivitu těchto enzymů. Mirabegron neindukoval CYP1A2 ani CYP3A. Předpokládá se, že mirabegron nezpůsobuje klinicky relevantní inhibici transportu léku zprostředkovaného OCT.

Ačkoli studie *in vitro* naznačují úlohu CYP2D6 a CYP3A4 při oxidačním metabolismu mirabegronu, výsledky *in vivo* ukazují, že tyto izoenzymy hrají omezenou roli v celkové eliminaci. *In vitro* a *ex vivo* studie ukázaly, že do metabolismu mirabegronu jsou zapojeny kromě CYP3A4 a CYP2D6 také butyrylcholinesteráza, UGT a pravděpodobně i alkohol dehydrogenáza (ADH).

Polymorfismus CYP2D6

U zdravých jedinců, kteří jsou genotypově pomalí metabolizátoři substrátů CYP2D6 (používaných jako náhrada za inhibici CYP2D6), byly střední hodnoty C_{max} a AUC_{inf} jediné dávky 160 mg mirabegronu s okamžitým uvolněním (IR) o 14 % a 19 % vyšší než u rychlých metabolizátorů, což naznačuje, že genetický polymorfismus CYP2D6 má minimální vliv na průměrnou plazmatickou expozici mirabegronu. Interakce mirabegronu se známým inhibitorem CYP2D6 se neočekává a nebyla studována. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2D6, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu.

Eliminace z organismu

Celková tělesná clearance (CL_{tot}) z plazmy je přibližně 57 l/h. Terminální eliminační poločas ($t_{1/2}$) je přibližně 50 hodin. Renální clearance (CL_R) je přibližně 13 l/h, což odpovídá téměř 25 % hodnoty CL_{tot} . Renální eliminace mirabegronu probíhá primárně prostřednictvím aktivní tubulární sekrece spolu s glomerulární filtrací. Vylučování nezměněného mirabegronu močí závisí na dávce a pohybuje se přibližně od 6,0 % po denní dávce 25 mg až do 12,2 % po denní dávce 100 mg. Po podání 160 mg ^{14}C -mirabegronu zdravým dobrovolníkům bylo přibližně 55 % radionuklidu získáno zpět v moči a 34 % ve stolici. Nezměněný mirabegron odpovídal za 45 % radioaktivity moči, což ukazuje na přítomnost metabolitů. Nezměněný mirabegron odpovídal za většinu radioaktivity ve stolici.

Věk

Hodnoty C_{max} a AUC mirabegronu a jeho metabolitů po opakované perorální dávce u starších dobrovolníků (≥ 65 let) byly podobné jako u mladších dobrovolníků (18–45 let).

Pohlaví

Hodnoty C_{max} a AUC jsou přibližně o 40 % až 50 % vyšší u žen než u mužů. Rozdíly mezi pohlavími v hodnotách C_{max} a AUC jsou připisovány rozdílům v tělesné hmotnosti a v biologické dostupnosti.

Rasa

Farmakokinetika mirabegronu není ovlivněna rasou.

Insuficience ledvin

Po podání jedné dávky 100 mg přípravku Betmiga u dobrovolníků s mírnou insuficiencí ledvin (GFR-MDRD 60 až 89 ml/min/1,73 m²) se průměrné hodnoty mirabegronu C_{max} zvýšily o 6 %, resp. AUC o 31 % ve srovnání s dobrovolníky s normální funkcí ledvin. U dobrovolníků se středně závažnou insuficiencí ledvin (GFR-MDRD 30 až 59 ml/min/1,73 m²), hodnoty C_{max} a AUC vzrostly o 23 %, resp. 66 %. U dobrovolníků s závažnou insuficiencí ledvin (eGFR-MDRD 15 až 29 ml/min/1,73 m²) byly průměrné hodnoty C_{max} a AUC vyšší o 92 %, resp. o 118 %. Mirabegron nebyl studován u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (GFR <15 ml/min/1,73 m² nebo pacienti vyžadující hemodialýzu).

Insuficience jater

Po podání jedné dávky 100 mg přípravku Betmiga u dobrovolníků s mírnou insuficiencí jater (Child-Pugh třída A) byly průměrné hodnoty mirabegronu C_{max} vyšší o 9 % a AUC o 19 % vůči dobrovolníkům s normální funkcí jater. U pacientů se středně závažnou insuficiencí jater (Child-Pugh třída B), byly průměrné hodnoty C_{max} a AUC vyšší o 175 %, resp. o 65 %. Mirabegron nebyl studován u pacientů se závažnou insuficiencí jater (Child-Pugh třída C).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické studie identifikovaly cílové orgány toxicity, které jsou v souladu s klinickými pozorováními. Přechodné zvýšení hodnot jaterních enzymů a změny hepatocytů (nekróza a pokles částic glykogenu) byly pozorovány u potkanů. Zvýšení tepové frekvence bylo pozorováno u potkanů, králíků, psů a opic. Studie genotoxicity a karcinogenity neprokázaly žádný genotoxický ani karcinogenní potenciál *in vivo*.

Žádný dopad na plodnost nebyl pozorován u subletálních dávek (ekvivalent 19násobku maximální humánní doporučené dávky (MHRD)). Hlavní zjištění při studii embryofetálního vývoje králíků byly malformace srdce (dilatovaná aorta, kardiomegalie) při systémové expozici 36násobně vyšší než při dodržení maximální humánní doporučené dávky MHRD. Dále byly zjištěny malformace plic (chybějící přídavný plicní lalok) a zvýšená postimplantační ztráta u králíků při systémové expozici

14násobně vyšší než při dodržení maximální humánní doporučené dávky MHRD, zatímco u potkanů byly popsány reverzibilní účinky na osifikaci (zvlněná žebra, opožděná osifikace, snížený počet osifikovaných sternebrae, metakarpů nebo metatarzů) při systémové expozici 22násobně vyšší než je MHRD. Zaznamenaná embryofetální toxicita se vyskytla při dávkách spojených s vývojovou toxicitou. Ukázalo se, že kardiovaskulární malformace, které se vyskytly u králíků, mohou být ovlivněny aktivací beta 1-adrenoreceptorů.

Farmakokinetické studie prováděné s radioaktivně označeným mirabegronem ukázaly, že mateřská látka a/nebo její metabolity jsou vylučovány do mléka potkanů v hodnotách, které byly 4 hodiny po podání přibližně 1,7krát vyšší než v plazmě (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Makrogoly 8000 a 2000000

Hyprolosa

Butylhydroxytoluen

Magnesium-stearát

Potah

Betmiga 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Hypromelosa 2910,6 mPa.s

Makrogol 8000

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Potah

Betmiga 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Hypromelosa 2910,6 mPa.s

Makrogol 8000

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 6 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Alu-Alu blistry v krabičkách obsahujících 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 nebo 200 tablet.

HDPE lahvičky s dětským bezpečnostním uzávěrem z polypropylenu (PP) a vysoušedlem silikagel obsahující 90 tablet. Krabička obsahuje jednu lahvičku.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/809/001 – 018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. prosince 2012

Datum posledního prodloužení:

10. DATUM REVIZE TEXTU

18/09/2017

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.